

Z. Klin. Chem. Klin. Biochem.  
12. Jg. 1974, S. 28–32

## Die Isoenzyme der Purin-Phosphoribosyltransferasen im Erythrocyten bei *Lesch–Nyhan-Syndrom*<sup>1)</sup>

Von Mathias M. Müller

Medizinisch-Chemisches Institut (Vorstand: Prof. Dr. E. Kaiser) der Universität Wien

(Eingegangen am 8. Oktober/14. November 1973)

In den Hämolsaten von zwei Patienten mit *Lesch–Nyhan-Syndrom* wurden die Aktivitäten der Purin-Phosphoribosyltransferasen bestimmt. Die Aktivität der Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase war bei den beiden Patienten auf etwa 5% bzw. 1% des Normalwertes reduziert. Die Adenin-Phosphoribosyltransferase Aktivitäten hingegen wiesen eine Erhöhung um 29% bzw. 74% auf.

Durch Kombination der Polyacrylamidgel-Elektrophorese mit dem radiochemischen Enzymtest gelang es, in Hämolsaten die Isoenzyme der Purin-Phosphoribosyltransferasen zu trennen und quantitativ zu bestimmen. Bei der Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase ließen sich 4 Isoenzyme, bei der weiter anodisch wandernden Adenin-Phosphoribosyltransferase 3 Isoenzyme nachweisen. Die Wanderungsgeschwindigkeiten der Isoenzyme der beiden Purin-Phosphoribosyltransferasen bei den Patienten mit *Lesch–Nyhan-Syndrom* und der Kontrollperson zeigten keine Unterschiede. Das Isoenzymmuster der Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase bei den Patienten mit *Lesch–Nyhan-Syndrom* war unvollständig; bei einem Patienten fehlte die Aktivität des Isoenzymes 1, bei dem anderen die des Isoenzymes 2. Das Fehlen der Aktivität unterschiedlicher Isoenzyme bei den beiden Patienten spricht für eine Heterogenität der Mutation beim *Lesch–Nyhan-Syndrom*. Das Isoenzymprofil der Adenin-Phosphoribosyltransferase wies in beiden Fällen starke Veränderungen in den Aktivitätsmaxima auf, wobei das Isoenzym I bei einem Patienten eine etwa 6mal so große, das Isoenzym II bei beiden Patienten eine etwa doppelt so hohe Aktivität besaß.

### *Isoenzymes of purine phosphoribosyltransferases in erythrocytes of Lesch–Nyhan patients*

The activities of the purine phosphoribosyltransferases were determined in the hemolysates of two *Lesch–Nyhan* patients. In the hemolysates of both patients hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase activities were decreased to 5% and 1% of the normal value respectively. Adenine phosphoribosyltransferase activities were increased by 29% and 74% respectively.

The combination of disc-electrophoresis on polyacrylamide gel with the radiochemical test made it possible to separate and quantify the purine phosphoribosyltransferase isoenzymes in hemolysates. 4 isoenzymes of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase and 3 isoenzymes of adenine phosphoribosyltransferase could be demonstrated. There were no differences between the migration of the isoenzymes of both enzymes in the hemolysates of the *Lesch–Nyhan* patients and the hemolysate of the normal patient. Both *Lesch–Nyhan* patients showed an incomplete hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase isoenzyme profile (patient H. H.: no isoenzyme 1; patient O. K.: no isoenzyme 2). The absence of different isoenzyme activities in both patients provides evidence for a heterogeneity of the mutation responsible for the enzyme deficiency in the *Lesch–Nyhan* syndrome. The adenine phosphoribosyltransferase isoenzymes showed alterations in their activities in both cases of *Lesch–Nyhan* syndrome: In both *Lesch–Nyhan* patients, the activity of isoenzyme I in patient H. H. increased approximately 6-fold and the activity of the isoenzyme II was about twice that in the hemolysate of the control person.

Adenin-Phosphoribosyltransferase (AMP: Pyrophosphatphosphoribosyltransferase; A-PRT; E. C. 2.4.2.7) katalysiert die Bildung von Adenosin-5-monophosphat (AMP) aus Adenin und 5-Phosphoribosyl-1-pyrophosphat (PRPP). Die Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (IMP: Pyrophosphatphosphoribosyltransferase; HG-PRT; E. C. 2.4.2.8) wandelt die Purinbasen Guanin, Hypoxanthin und Xanthin zu den entsprechenden Mononucleotiden um. Diese beiden Enzymreaktionen spielen eine große Rolle in der Regulation der de novo Purinsynthese, da

1. die gebildeten Mononucleotide den von der Glutamin-Phosphoribosylpyrophosphat-Amidotransferase (E. C. 2.4.2.14) katalysierten geschwindigkeitsbestimmenden Schritt hemmen (1) und
2. Phosphoribosylpyrophosphat (PRPP), die Ausgangssubstanz der Purinsynthese, bei beiden Reaktionen verbraucht wird.

In gereinigten Präparationen von Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase aus menschlichen Erythrocyten ließen sich mehrere Isoenzyme nachweisen (2, 3). Bei der Reinigung von Adenin-Phosphoribosyltransferase des Erythrocyten durch Sephadex-Chromatographie traten ebenfalls mehrere Enzymfraktionen auf: So fanden Thomas et al 3 Aktivitätsmaxima mittels Sephadex G-100 Chromatographie (4), während die Arbeitsgruppe um Balis bei der Trennung auf Sephadex G-150 mehrere Enzymfraktionen feststellen konnte (5). Beim *Lesch–Nyhan-Syndrom*, der juvenilen Gicht, das durch eine massive Hyperuricaemie, spastische, später choreoathetische Lähmungen und Selbstverstümmelung charakterisiert ist (6), konnte ein exzessiver Man-

<sup>1)</sup> Die Untersuchungen wurden mit Unterstützung des Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung in Österreich durchgeführt.

gel an Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase-Aktivität in den Erythrocyten bei gleichzeitiger Erhöhung der Adenin-Phosphoribosyltransferase-Aktivität nachgewiesen werden (7). Immunologische Studien zeigten, daß die Erythrocyten der Kinder mit *Lesch-Nyhan* Syndrom die gleiche Menge an Enzymprotein der Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase als auch der Adenin-Phosphoribosyltransferase wie jene von Normalpersonen enthalten (8, 9, 5).

In Anbetracht des besonderen klinischen Interesses der beiden Purin-Phosphoribosyltransferasen sollten mittels Disc-Elektrophorese auf Polyacrylamidgel die Isoenzymmuster der beiden Enzyme im Vergleich zu normalen Hämolysaten untersucht werden und folgende Fragen geklärt werden:

1. Findet man bei den Patienten mit *Lesch-Nyhan*-Syndrom ein identisches oder ein inkomplettes Isoenzymmuster der Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase?
2. Wieviele Isoenzyme der Adenin-Phosphoribosyltransferase lassen sich in den Erythrocyten von Normalpersonen nachweisen?
3. Unterscheidet sich das Isoenzymmuster der Adenin-Phosphoribosyltransferase bei den *Lesch-Nyhan*-Patienten mit erhöhter Adenin-Phosphoribosyltransferase Aktivität von dem der Normalpersonen?

## Material und Methoden

### Patienten

Für die Untersuchungen wurden uns die Hämolysate gewaschener Erythrocyten von zwei Kindern mit klassischer Symptomatik des *Lesch-Nyhan* Syndroms in liebenswürdiger Weise von Herrn PD. Dr. W. Kaiser (Medizinische Poliklinik der Universität München) zur Verfügung gestellt. Zum Vergleich wurden die Erythrocyten von gesunden Kontrollpersonen gewaschen und anschließend durch mehrmaliges Tieffrieren hämolytisiert.

### Enzymtests

In den Hämolysaten der Versuchspersonen wurden die beiden Purin-Phosphoribosyltransferasen mittels der von Kelley angegebenen (10) und von uns etwas modifizierten radiochemischen Methode bestimmt (11), wobei [ $^{14}\text{C}$ ]Adenin (60,0 mCi/mmol, Radiochemical Center Amersham) bzw. [ $^{14}\text{C}$ ]Hypoxanthin (15,0 mCi/mmol) als Substrate für die Adenin-Phosphoribosyltransferase bzw. Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase verwendet wurden.

Protein wurde nach der Biuret-Methode bestimmt (12).

### Disc-Elektrophorese

Um einen quantitativen Vergleich der Isoenzymaktivitäten zu ermöglichen, wurden sämtliche Hämolysate auf einen Proteingehalt von 10 mg/ml eingestellt und jeweils 50  $\mu\text{l}$  für die Trennung eingesetzt. Bei Verwendung konzentrierter Hämolysate gelang keine befriedigende Auftrennung. Die Trennung der Isoenzyme erfolgte auf 4  $\times$  50 mm Säulchen von 7,5% Polyacrylamidgel bei 4°C und einer Stromstärke von 2 mA pro Säulchen innerhalb von etwa 2,5 Stunden (13). Als Vergleichssubstanz wurde Bromphenolblau verwendet. Nach abgeschlossener elektrophoretischer Trennung wurden die Gele mit Puffer und Substraten für die Bestimmung der Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase Isoenzyme 60 Minuten, für die Bestimmung der Adenin-Phosphoribosyltransferase Isoenzyme

30 Minuten bei 37°C inkubiert. Nach abgeschlossener Inkubation wurden die Gele in 1 mm dicke Scheibchen geschnitten und die radioaktiv markierten Reaktionsprodukte mittels Papierelektrophorese abgetrennt und die Radioaktivität (Isocap 300, Nuclear Chicago) gemessen (14). In Vorversuchen, bei denen die Polyacrylamidgele sofort nach der elektrophoretischen Trennung in Scheibchen geschnitten und diese mit Puffer und Substraten inkubiert wurden, konnte Diffusion als ein möglicher Störfaktor der verwendeten Methodik ausgeschlossen werden.

## Ergebnisse

### Enzymaktivitäten

Die Ergebnisse der Enzymaktivitätsbestimmungen in den Hämolysaten sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tab. 1. Aktivitäten der Adenin-Phosphoribosyltransferase (A-PRT) und der Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (HG-PRT) in den Hämolysaten von Patienten mit *Lesch-Nyhan*-Syndrom.

Probanden	A-PRT nmol AMP/h · mg Protein	HG-PRT nmol IMP/h · mg Protein
Patient H. H.	19,8	3,8
Patient O. K.	26,8	0,7
Normalbereich		
$\bar{x}$	8	8
$\bar{s}$	15,4	78,6
$s$	2,4	11,5

Bei beiden Patienten fanden sich extrem erniedrigte Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase-Aktivitäten in den Erythrocyten. Die Enzymaktivität des Patienten H. H. war auf etwa 5%, die des Patienten O. K. auf etwa 1% (kaum meßbar) des Normalwertes reduziert. Auffallend war, daß bei beiden Patienten die Adenin-Phosphoribosyltransferase Aktivitäten beträchtlich erhöht waren: beim Patienten H. H. beträgt die Steigerung 29%, beim Patienten O. K. sogar 74%.

### Untersuchungen der Isoenzyme

Mit der von uns angegebenen Methode (14) gelang es, sowohl die Isoenzyme der Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase zu lokalisieren und quantitativ zu bestimmen, als auch Isoenzyme der Adenin-Phosphoribosyltransferase nachzuweisen. In Abbildung 1 sind die Ergebnisse der durchgeführten Trennung der Isoenzyme der Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase und der Adenin-Phosphoribosyltransferase in einem Hämolysat mit normalen Enzymaktivitäten dargestellt.

Die Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase der Erythrocyten läßt sich bei unserer Versuchsanordnung in 4 aktive Fraktionen auftrennen (Isoenzym 1–4). Bei der weiter anodisch wandernden Adenin-Phosphoribosyltransferase ließen sich 3 aktive Fraktionen nachweisen (Isoenzym I–III). Die Wanderungsquotienten, d. h. die Wanderungsstrecken der einzelnen Isoenzyme

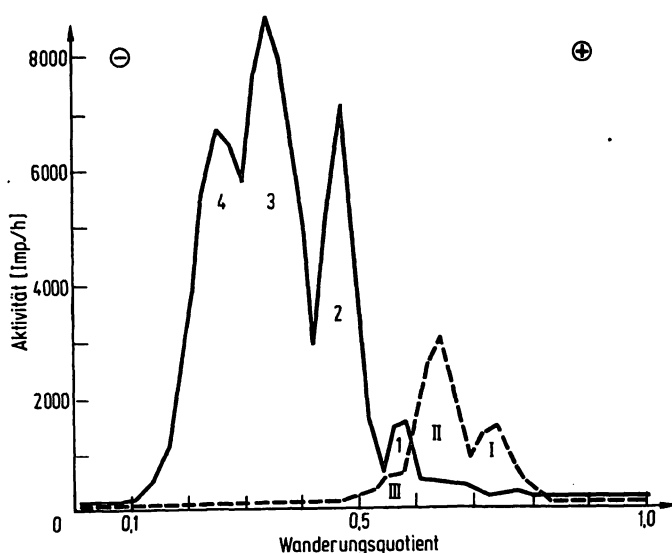


Abb. 1. Isoenzymmuster der Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (—) und der Adenin-Phosphoribosyltransferase (---) im Hämolyat einer Kontrollperson mit normalen Enzymaktivitäten. Wanderungsquotient = Wanderungsstrecke Protein : Wanderungsstrecke Bromphenolblau. Die Zahlen bezeichnen die Isoenzyme.

zur Wanderungsstrecke des Bromphenolblaus und die Aktivitäten im Bereich der Aktivitätsmaxima der Isoenzyme von drei Stoffwechselgesunden mit normalen Enzymaktivitäten sind in Tabelle 2 wiedergegeben.

Aus der Tabelle ist zu entnehmen, daß sowohl die Wanderungsgeschwindigkeiten als auch die Aktivitäten der Isoenzyme der beiden Purin-Phosphoribosyltransferasen bei der Analyse verschiedener Hämolysate gut übereinstimmen.

Tab. 2. Aktivitätsmaxima der Isoenzyme der Hypoxanthin-Guanin- und der Adenin-Phosphoribosyltransferase bei Normalpersonen.

WQ = Wanderungsquotient, Akt. = Enzymaktivität (Imp./h).  
\*) Werte aus dem in den Abbildungen 1 bis 3 dargestellten normalen Enzymprofil.

#### Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase

Normalperson	Isoenzym 1		Isoenzym 2		Isoenzym 3		Isoenzym 4	
	WQ.	Akt.	WQ.	Akt.	WQ.	Akt.	WQ.	Akt.
1*)	0,57	1384	0,48	7088	0,35	8628	0,25	6834
2	0,55	1448	0,46	8932	0,34	9001	0,25	5236
3	0,58	2107	0,48	9622	0,36	9127	0,25	4873

#### Adenin-Phosphoribosyltransferase

Normalperson	Isoenzym I		Isoenzym II		Isoenzym III	
	WQ.	Akt.	WQ.	Akt.	WQ.	Akt.
1*)	0,75	1688	0,65	3008	0,56	602
2	0,74	1736	0,64	3067	0,55	743
3	0,72	1380	0,63	3862	0,55	1009

Die Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase Isoenzymmuster der beiden Patienten im Vergleich zu einem normalen Isoenzymmuster sind in der Abbildung 2 dargestellt.

Die Aktivitäten der Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase Isoenzyme der Kinder mit *Lesch-Nyhan-Syndrom* waren wesentlich geringer. Es fällt auf,

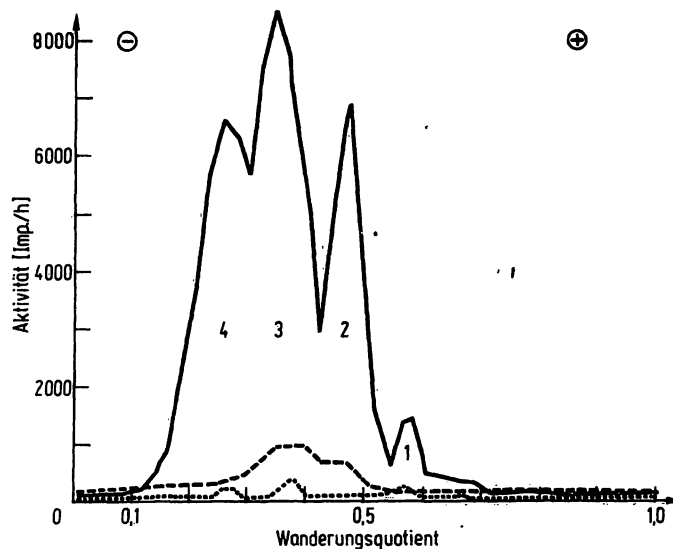


Abb. 2. Isoenzymmuster der Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase im Hämolyat der Kontrollperson (—) und in den Hämolysaten der Patienten (H.H. ---; O.K. ....) mit *Lesch-Nyhan-Syndrom*.

daß bei beiden pathologischen Hämolysaten ein inkomplettes Muster vorhanden ist. Die Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase des Patienten H. H. weist kein aktives Isoenzym 1 und nur Spuren eines Isoenzymes 4 auf. Beim Patienten O. K. war kein Isoenzym 2 nachzuweisen. An Hand der in Abbildung 2 wiedergegebenen Darstellung der Isoenzymprofile der Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase der Patienten und der Kontrollperson gelingt die Zuordnung der entsprechenden Aktivitätspeaks bei den Kindern mit *Lesch-Nyhan-Syndrom* zu den Isoenzymen der Kontrollperson ganz einfach. So läßt sich auch feststellen, daß die Wanderungsgeschwindigkeiten der Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase Isoenzyme in den Erythrocyten der beiden Patienten und in jenen der Normalperson identisch sind.

In Abbildung 3 sind die Isoenzymmuster der Adenin-Phosphoribosyltransferase der einzelnen Probanden dargestellt:

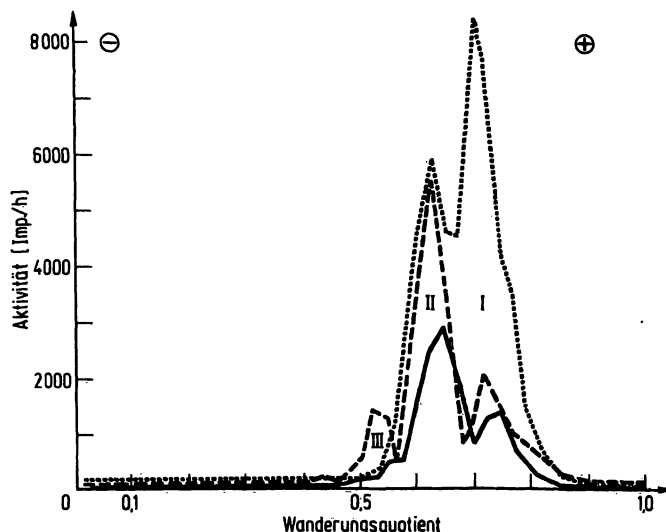


Abb. 3. Isoenzymmuster der Adenin-Phosphoribosyltransferase in den Hämolysaten der Kontrollperson (—) und der Patienten (H.H. ---; O.K. ....) mit *Lesch-Nyhan-Syndrom*.

Beim Patienten H. H. ließen sich ebenfalls 3 Isoenzyme nachweisen, während sich beim Patienten O. K. das Isoenzym III nur sehr schlecht vom Isoenzym II abtrennte. Auffallend ist, daß bei beiden Patienten die stark vermehrte Aktivität der Adenin-Phosphoribosyltransferase zu einer Änderung der Isoenzymaktivitäten führt: Die Aktivität des Isoenzymes I ist beim Patienten O. K., der eine Erhöhung der Gesamtaktivität um 74% aufweist, etwa 6mal so groß als bei der Normalperson; auch beim Patienten H. H. scheint eine leichte Aktivitätszunahme dieses Isoenzymes vorzuliegen. Die Aktivität des Isoenzymes II ist bei beiden Patienten gegenüber der Kontrollperson etwa doppelt so hoch. Auch das Isoenzym III dürfte in seiner Aktivität bei den Patienten mit *Lesch-Nyhan*-Syndrom gesteigert sein. Keine unterschiedlichen Wanderungsgeschwindigkeiten waren zwischen normaler und sogenannter „*Lesch-Nyhan* Adenin-Phosphoribosyltransferase“ vorhanden.

### Diskussion

Bei den von uns untersuchten Hämolysaten der beiden Patienten mit *Lesch-Nyhan*-Syndrom konnte ein exzessiver Mangel an Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase Aktivität festgestellt werden, der zur Ausbildung dieses Krankheitsbildes führte. An Hand von immunologischen Studien konnte gezeigt werden, daß gleichzeitig mit dem Mangel an Enzymaktivität keine verminderte Synthese des Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase Enzymproteins vorliegt (2, 3, 15). Der an *Lesch-Nyhan*-Syndrom erkrankte Patient besitzt die gleiche Menge an Enzymprotein, wie eine Normalperson; das Enzymprotein ist aber katalytisch nahezu inaktiv.

Als eines der charakteristischen biochemischen Merkmale des Syndroms wurde die gesteigerte Aktivität der Adenin-Phosphoribosyltransferase schon mehrmals beschrieben (7, 16–19). Die erhöhte Aktivität wird nicht durch eine kompensatorisch erhöhte Synthese des Enzymproteins hervorgerufen (5). Die in vitro nachgewiesene gesteigerte Hitzestabilität der Adenin-Phosphoribosyltransferase in Anwesenheit von Phosphoribosylpyrophosphat (20) spricht eher für die Annahme, daß die erhöhte Konzentration an Phosphoribosylpyrophosphat bei den Patienten mit *Lesch-Nyhan*-Syndrom, die durch den Mangel an Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase Aktivität hervorgerufen wird, die Adenin-Phosphoribosyltransferase stabilisiert (16, 21, 22).

Mit der angewandten Methodik gelang es, in den Hämolysaten der Normalpersonen 4 Isoenzyme der Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase nachzuweisen. Dieses Ergebnis stimmt gut mit den Befunden anderer Autoren überein: *Arnold* und *Kelley* gelang der Nachweis von 3 Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase Isoenzymen mittels präparativer Isoelektrofokussierung einer gereinigten Enzympräparation (2), während *Baykay* und *Nyhan* mit einer der

unseren ähnlichen Methode in den Hämolysaten von Normalpersonen ebenfalls 4 Isoenzyme fanden (23). Diese 4 Isoenzyme weisen immunologisch komplette Identität auf (3). Die elektrophoretischen Eigenschaften der Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase der Erythrocyten bei *Lesch-Nyhan*-Syndrom wurden erst kürzlich von *Baykay* und *Nyhan* untersucht (24): Diese Autoren, die keinen quantitativen Vergleich der Isoenzymaktivitäten und keine Trennung der Isoenzyme durchführten, stellten fest, daß bei ihren Patienten das Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase Enzym elektrophoretisch rascher wandert als das Normalenzym. Diesen Befund können wir nicht bestätigen. Das Fehlen jeglicher Aktivität des Isoenzymes 1 (Patient H. H.) bzw. Isoenzymes 2 (Patient O. K.) spricht gegen einen einheitlichen Gendefekt als Ursache der Mutation dieses Enzymproteins. Auch die bei manchen Fällen von *Lesch-Nyhan*-Syndrom nachgewiesene geringere Hitzestabilität und die geringere Hemmbarkeit durch Inosin-5-monophosphat, Guanosin-5-monophosphat bzw. durch andere Purinnucleotide, sowie die erhöhte *Michaelis-Menten*-Konstante der Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase für die Substrate Hypoxanthin, Guanin und Phosphoribosylpyrophosphat unterstützen diese Annahme (25, 26). Bei Verwendung eines monospezifischen Antiserums gegen Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase sollte mittels Immunadsorption eine Reindarstellung des mutierten Enzymes aus Patientenhämolysaten gelingen. Durch elektrophoretische Auftrennung des Reinenzymes ließe sich dann das Isoenzymmuster der Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase bei Patienten mit *Lesch-Nyhan*-Syndrom exakt ermitteln.

In den Erythrocyten der Normalpersonen konnten mit der beschriebenen Methode erstmals in Hämolysaten 3 Isoenzyme der Adenin-Phosphoribosyltransferase nachgewiesen werden, die sich durch ihre Wanderungsgeschwindigkeiten und ihre Aktivitäten unterscheiden. Der Nachweis von Adenin-Phosphoribosyltransferase Isoenzymen ist bisher nur in gereinigten Enzympräparationen mit relativ aufwendigen Methoden gelungen (4, 5). *Yip* et al konnten durch Chromatographie auf Sephadex G-150 mehrere aktive Fraktionen mit einem Molekulargewicht zwischen 18000 und 45000 eluieren (5). *Thomas* et al erhielten durch Sephadex G-100 Chromatographie 3 Enzymfraktionen mit einem Molekulargewicht von 21000, 34000 und 69000 (4). Dieses Ergebnis entspricht unseren mittels Elektrophorese auf Polyacrylamid erhaltenen Resultaten. Die erhöhte Gesamtaktivität der Adenin-Phosphoribosyltransferase bei den Patienten mit *Lesch-Nyhan*-Syndrom bedingte auch eine Steigerung der Aktivität der einzelnen Isoenzyme, die sich jedoch in ihren elektrophoretischen Eigenschaften nicht vom Enzym einer Normalperson unterscheiden, wie dies von *Baykay* und *Nyhan* (23) beschrieben wurde. Es werden allerdings noch weitere

Untersuchungen mit gereinigtem Enzym notwendig sein, um die beschriebenen Isoenzyme näher charakterisieren zu können.

Die eingangs gestellten Fragen lassen sich auf Grund unserer Untersuchungen wie folgt beantworten:

1. Bei Patienten mit *Lesch-Nyhan*-Syndrom dürften so wie bei Normalpersonen 4 Isoenzyme der Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase vorliegen. Das Isoenzymprofil ist aber bezüglich der Aktivität der einzelnen Fraktionen inkomplett. Das Fehlen einer Aktivität verschiedener Isoenzyme

bei den beiden Patienten, ist ein Hinweis auf die Heterogenität der Mutation, die zur Ausbildung des Syndroms führt.

2. Im Hämolysat der Normalpersonen ließen sich 3 Isoenzyme der Adenin-Phosphoribosyltransferase nachweisen.
3. Die beim *Lesch-Nyhan*-Syndrom auftretende erhöhte Gesamtaktivität der Adenin-Phosphoribosyltransferase führt auch bei den Isoenzymen zu einer deutlichen Aktivitätszunahme gegenüber der Norm, wobei die Aktivität des Isoenzymes I und besonders die des Isoenzymes II gesteigert war.

## Literatur

1. Nierlich, O. P. & Magasanik, B. (1965), J. Biol. Chem. 240, 358–365.
2. Arnold, W. J. & Kelley, W. N. (1971), J. Biol. Chem. 246, 7398–7404.
3. Müller, M. M., Dobrovits, H. & Stemberger, H. (1972), diese Z. 10, 535–538.
4. Thomas, C. B., Arnold, W. J. & Kelley, W. N. (1973), J. Biol. Chem. 248, 2529–2535.
5. Yip, L. C., Dancis, J. & Balis, M. E. (1973), Biochim. Biophys. Acta 293, 359–369.
6. Nyhan, W. L., Oliver, W. J. & Lesch, M. (1965), J. Pediat. 66, 257–263.
7. Seegmiller, J. E., Rosenbloom, F. M. & Kelley, W. N. (1967), Science 155, 1682–1683.
8. Müller, M. M. & Stemberger, H. (1973), Isr. J. Med. Sci. 9/8, 27.
9. Arnold, W. J., Meade, J. C. & Kelley, W. N. (1972), J. Clin. Invest. 51, 1805–1812.
10. Kelley, W. N., Rosenbloom, F. M., Henderson, J. F. & Seegmiller, J. E. (1967), Proc. Nat. Acad. Sci., USA 57, 1735–1739.
11. Müller, M. M. (1972), Fortschritte der klinischen Chemie, Enzyme und Hormone, S. 233–237, Verlag Wiener Med. Akademie.
12. Sols, A. (1947), Nature (London) 160, 89.
13. Davis, B. J. (1964), Ann. N. Y. Acad. Sci. 121, 404–427.
14. Müller, M. M. & Dobrovits, H. (1972), Prep. Biochem. 2, 375–380.
15. Rubin, C. S., Dancis, J., Yip, L. C., Nowinski, R. C. & Balis, M. E. (1971), Proc. Nat. Acad. Sci., USA 68, 1461–1464.
16. Sorensen, L. B. (1970), J. Clin. Invest. 49, 968–978.
17. Ghadimi, H., Bhalla, C. K. & Kirchenbaum, D. M. (1970), Acta Paediat. Scand. 89, 259–240.
18. Wood, M. H., Fox, R. M., Vincent, L., Reye, C. & O'Sullivan, W. J. O. (1972), Aust. N. Z. J. Med. 1, 57–64.
19. Kaiser, W. P., Stemberger, H. & Müller, M. M. (1973), Klin. Wochenschr. 51, 88–89.
20. Hori, M. & Henderson, J. F. (1966), J. Biol. Chem. 245, 2979–2984.
21. Rubin, C. S., Balis, M. E., Piomelli, S., Berman, P. H. & Dancis, J. (1969), J. Lab. Clin. Med. 74, 732–741.
22. Greene, M. L., Boyle, J. A. & Seegmiller, J. E. (1970), Science 167, 887–889.
23. Baykay, B. & Nyhan, W. L. (1971), Biochem. Genetics 5, 81–90.
24. Baykay, B. & Nyhan, W. L. (1972), Biochem. Genetics 6, 139–146.
25. Kelley, W. N. & Meade, J. C. (1971), J. Biol. Chem. 246, 2953–2958.
26. Sperling, O., Boer, P., Eilam, G. & De Vries, A. (1972), Rev. Europ. Études Clin. Biol. 17, 72–75.

Dr. Mathias M. Müller  
Medizinisch-Chemisches Institut  
der Universität Wien  
Währingerstraße 10  
A-1090 Wien